

**19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

**Offenlegungsschrift**  
**DE 198 51 421 A 1**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 D 239/46**  
 C 07 D 239/47  
 C 07 D 295/16  
 A 61 K 31/505

21 Aktenzeichen: 198 51 421.2  
 22 Anmeldetag: 7. 11. 1998  
 43 Offenlegungstag: 11. 5. 2000

**DE 198 51 421 A1**

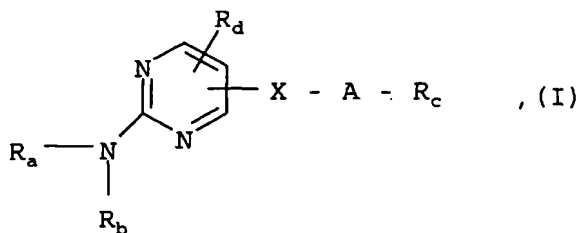
71 Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:  
Lehmann-Lintz, Thorsten, Dipl.-Chem. Dr., „ ZZ;  
Nar, Herbert, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach,  
DE; Wienen, Wolfgang, Dipl.-Biol. Dr., 88400  
Biberach, DE; Stassen, Jean Marie, Dipl.-Chem. Dr.,  
88447 Warthausen, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑤<sup>4</sup> Neue Pyrimidine, deren Herstellung und Verwendung

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyrimidine der allgemeinen Formel



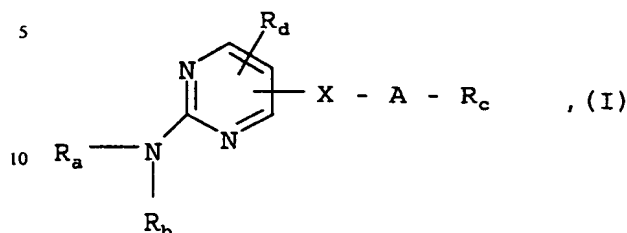
in der

R<sub>B</sub> bis R<sub>D</sub>, A und X wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R<sub>6</sub> eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine antithrombotische Wirkung

**DE 198 51 421 A 1**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Pyrimidine der allgemeinen Formel



15 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

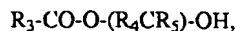
Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

- 25 R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe,  
 R<sub>b</sub> eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>4-7</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylgruppen durch 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C<sub>2-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-  
 30 C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,  
 eine durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe, eine durch eine Phenyl-, Thienyl-, Oxazol-, Thiazol-, Imidazol-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Gruppen jeweils durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,  
 eine C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylaminocarbonylgruppe, in denen  
 40 jeweils die Alkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylteile durch R<sub>2</sub> substituiert sind und zusätzlich die vorstehend erwähnten Alkyl- und Cycloalkylteile durch 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in denen  
 R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom,  
 45 eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe,  
 eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, N-(Phenyl-C<sub>2-3</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>2-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,  
 50 R<sub>c</sub> eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-Gruppe, in der  
 R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt,  
 R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,  
 A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylengruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Oxazolylen-, Thiazolylen-, Imidazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe und  
 55 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylen- oder -NH-Gruppe.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>1-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

$R_3$  eine  $C_{1-6}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylgruppe, 5  
 $R_4$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und  
 $R_5$  ein Wasserstoffatom oder eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellen,  
 oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe,  
 eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Pro- 10  
 pionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxy-carbonylgruppe  
 wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butox-  
 ycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecy- 15  
 loxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxy-carbonylgruppe wie  
 die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alk-  
 oxcarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy-carbonyl- oder  $R_3\text{CO-O-(R}_4\text{CR}_5\text{)-O-CO}$ -Gruppe, in der  $R_3$  bis  $R_5$   
 wie vorstehend erwähnt definiert sind,  
 zu verstehen.

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr  
 als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.-Butyl-, Isobu- 20  
 tylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  bis  $R_d$ , und A wie vorstehend erwähnt definiert sind und  
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{2-3}$ -Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe 25  
 bedeutet,  
 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ - 30  
 Alkylgruppe,  
 $R_b$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe, eine Cyclo-  
 hexyl-, Methylcyclohexyl- oder Dimethylcyclohexylgruppe, 35  
 eine durch eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phe-  
 nylgruppen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Oxazolgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei  
 die vorstehend erwähnte heteroaromatische Gruppe durch Methyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte 40  
 Phenylgruppe durch  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils  
 gleich oder verschieden sein können,  
 eine  $C_{1-5}$ -Alkylaminocarbonyl-, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocar-  
 bonyl- oder Methylcyclohexylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch  $R_2$  substitu-  
 iert sind, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-  
 oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in 45  
 denen

$R_2$  ein Wasserstoffatom,  
 eine Carboxy- oder C-Alkoxy-carbonylgruppe,  
 eine  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, N-(Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl)-N- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{4-6}$ - 50  
 Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinocarbonyl-  
 gruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder  
 $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,  
 $R_c$  eine Cyano- oder eine  $R_1\text{NH-C(=NH)}$ -Gruppe, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-  
 gruppe darstellt, 55  
 $R_d$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,  
 A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -  
 Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und  
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe 60  
 bedeuten,  
 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, sind diejenigen, in denen

$R_a$  ein Wasserstoffatom, 65  
 $R_b$  eine  $C_{1-5}$ -Alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl- oder Methylcyclohexyl-  
 aminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch  $R_2$  substituiert sind, in denen  
 $R_2$  ein Wasserstoffatom,  
 eine Carboxy- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe, 70  
 eine  $C_{1-3}$ -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-, N-(Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl)-N- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl-,  $C_{4-6}$ -  
 Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazinocarbonyl-  
 gruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder  
 $C_{1-3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann, 75  
 $R_c$  eine Cyano- oder eine  $R_1\text{NH-C(=NH)}$ -Gruppe, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-  
 gruppe darstellt,  
 $R_d$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

A eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und

X ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5 Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid,

(b) 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl] harnstoff,

(c) 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

10 (d) 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(e) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff und

(f) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

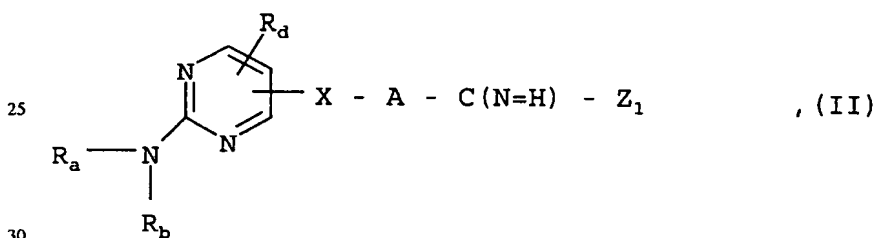
15

sowie deren Stereoisomere und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

20 a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>c</sub> eine R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-Gruppe darstellt:

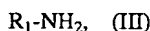
Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind und

35 Z<sub>1</sub> eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



40 in der

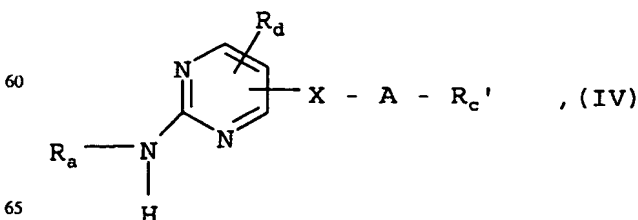
R<sub>1</sub> wie eingangs erwähnt definiert ist, oder dessen Salzen.

45 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit Ammoniak oder einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Ammoniumacetat durchgeführt.

50 Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>c</sub> eine Cyanogruppe darstellt, mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Arylhalogenid.

55 b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>b</sub> eine der für R<sub>b</sub> eingangs erwähnten Acylgruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X und R<sub>a</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind und

$R_c'$  eine Cyanogruppe oder eine der für  $R_c$  eingangs erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$HO-R_b'$ , (V)

in der

$R_b'$  eine der für  $R_b$  eingangs erwähnten Acylgruppen darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der allgemeinen Formel V kommen deren Ester, Halogenide oder Imidazole in Betracht.

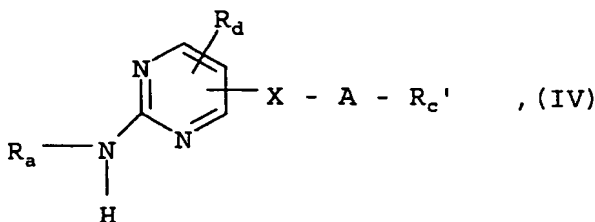
Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel V wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung mit einer Säure der allgemeinen Formel V wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel IV gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxy-succinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroni-um-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxybenzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Abspaltung eines Schutzrestes erfolgt nach bekannten Methoden wie später beschrieben.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_b$  eine der für  $R_b$  eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppen darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X und  $R_a$  wie eingangs erwähnt definiert sind und eine Cyanogruppe oder eine der für  $R_c$  eingangs erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$Z_2 - R_b''$ , (VI)

in der

$R_b''$  eine der für  $R_b$  eingangs erwähnten Aminocarbonylgruppen und

$Z_2$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, oder

$Z_2$  zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten -CONH-Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeuten,

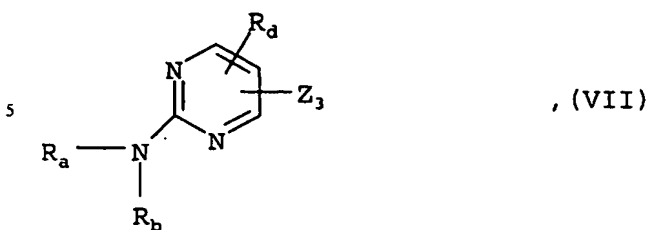
und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumhydrid oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, erforderlichenfalls in einem Druckgefäß und unter Schutzgas, beispielsweise unter Stickstoff, bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 180°C, durchgeführt.

Die anschließende Abspaltung eines Schutzrestes erfolgt nach bekannten Methoden wie später beschrieben.

d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe und  $R_c$  eine Cyanogruppe darstellen:

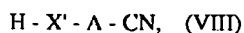
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z<sub>3</sub> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Alkansulfonylgruppe wie die Methansulfonylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

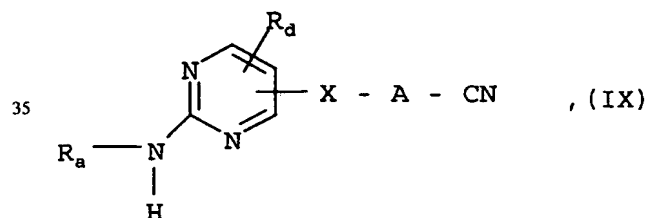
A wie eingangs erwähnt definiert ist und

20 X' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleich-  
25 zeitig auch als Lösungsmittel dienen können, erforderlichenfalls in einem Druckgefäß und unter Schutzgas, beispielsweise unter Stickstoff, bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 180°C, durchgeführt.

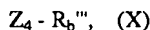
e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>b</sub> einen der für R<sub>b</sub> eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und R<sub>c</sub> eine Cyanogruppe bedeutet:

30 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R<sub>a</sub> und R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

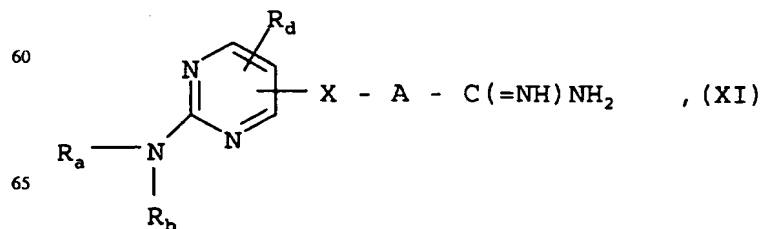
R<sub>b</sub><sup>'''</sup> einen der für R<sub>b</sub> eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und

Z<sub>4</sub> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Brom- oder Jodatom, bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleich-  
50 zeitig auch als Lösungsmittel dienen können, erforderlichenfalls in einem Druckgefäß und unter Schutzgas, beispielsweise unter Stickstoff, bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 75 und 180°C, durchgeführt.

55 f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> einen der bei der Definition des Restes R<sub>1</sub> eingangs erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z<sub>5</sub> - R<sub>6</sub>, (XII)

in der

R<sub>6</sub> einer der bei der Definition des Restes R<sub>1</sub> eingangs erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste und Z<sub>5</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Z<sub>5</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.-butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>d</sub> in 4-Stellung steht und X eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe darstellt:

Umsetzung eines Guanidins der allgemeinen Formel

(R<sub>a</sub>NR<sub>b</sub>) - (HN =) C - NH<sub>2</sub>, (XIII)

in der

R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem 1,3-Diketon der allgemeinen Formel

R<sub>d</sub>CO - CH<sub>2</sub> - CO - X" - A - R<sub>c</sub>, (XIV)

in der

A, R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> wie eingangs erwähnt definiert sind und X" eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei Temperaturen zwischen 20 und 150°C, vorzugsweise zwischen 50 und 120°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine der eingangs erwähnten Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppen enthält, übergeführt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung wird vorzugsweise mit einem entsprechenden Alkohol, Halogenid oder Diazoverbindung in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol- oder N,N'-Thionyl-diimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder Triphenylphosphin/Azodicarbonsäurediethylester gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, N-Ethyl-diisopropylamin oder N,N-Dimethylaminopyridin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung mit einem entsprechenden Halogenid wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silbercarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Veresterung mit einer entsprechenden Diazoverbindung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 40°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.-Butyl-, Tri-  
 tyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,  
 als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyran-  
 ylgruppe und

- 5 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-,  
 tert.-Butoxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die  
 Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

- Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in  
 einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in  
 10 Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie  
 Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrime-  
 thylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

- Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzoyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydroge-  
 nolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Meth-  
 15 thanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls un-  
 ter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur,  
 und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

- Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoni-  
 umnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/-Wasser bei Temperaturen zwischen  
 20 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von  
 Anisol.

- Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer  
 Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlo-  
 25 rid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie  
 Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser  
 oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

- Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(tri-  
 phenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegen-  
 30 wart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimeton bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vor-  
 zugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(tri-  
 phenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart  
 einer Base wie 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

- 35 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIV, welche teilweise literaturbe-  
 kannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrie-  
 ben.

- So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils,  
 welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß den in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verfahren erhalten  
 40 wird, mit einem entsprechenden Thio- oder Alkohol in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff. Die hierzu er-  
 forderlichen Pyrimidinderivate erhält man zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Py-  
 rimidins mit einem entsprechenden Nitril. Ein so erhaltenes Nitril kann dann erforderlichenfalls mittels Alkylierung,  
 Acylierung und/oder Carbamoylierung in eine gewünschte Ausgangsverbindung übergeführt werden.

- Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren  
 45 aufgetrennt werden.

- So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten,  
 nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley In-  
 terscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetri-  
 schen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden,  
 50 z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in  
 racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

- Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisie-  
 ren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder  
 55 Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Deri-  
 vate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf  
 Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipo-  
 den durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind  
 z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoyleweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure,  
 Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispiels-  
 60 weise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycar-  
 bonylrest in Betracht.

- Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische  
 Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden.  
 Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phos-  
 65 phorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten,  
 gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharma-  
 zeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise



Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_c$  eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R_c$  eine Amino-, 2-Amino-1H-imidazolyl- oder  $R_1NH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden Wirkung, auf einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid,

B = 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat,

C = 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat, 15

D = 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochloridhydrat und

E = 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoffhydrochlorid-hydrat

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material:

Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke, Marburg

Diethylbarbiturat-Puffer, ORWH 60/61, Behring Werke, Marburg

Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung:

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effective Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED <sub>200</sub> in $\mu$ M)
A	1.10
B	0.24
C	0.15
D	0.13
E	0.05

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen B und E bis zu einer Dosis von 10 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Diese Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen, z. B. bei der Behandlung der pulmonaren Fibrose, geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4  $\times$  täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kap-

seln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

HOBT: 1-Hydroxy-benzotriazol

5 TBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluorborat

#### Beispiel 1

##### N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamidhydrochlorid

10

##### a. 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin

Eine Lösung von 6,2 g (0,055 Mol) Kalium-tert.butylat, 6,55 g (0,055 Mol) 4-Cyano-phenol und 7,2 g (0,05 Mol) 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin in 150 ml Dimethylformamid wird im Mikrowellenofen 2,5 Stunden auf 160°C er-

15

Der Extrakt wird eingengt, der kristalline Rückstand filtriert und mit Methanol und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 9,1 g (80,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 221°C

$C_{12}H_{10}N_4O$  (226,23)

20

Berechnet: C 63,71; H 4,46; N 24,76

Gefunden: C 63,83; H 4,59; N 24,77.

##### b. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamid

Zu einer Lösung von 2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin in 50 ml Pyridin wird eine Lösung von 1,28 ml (0,011 Mol) Benzoylchlorid in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Pyridin anschließend abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird mit Dichlormethan und 1 N Salzsäure extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat und Abdampfen des Solvens wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt.

30

Ausbeute: 2,6 g (78,8% der Theorie),

Schmelzpunkt: 137°C

$C_{12}H_{10}N_4O$  (226,23)

Berechnet: C 69,08 H 4,27 N 16,96

Gefunden: C 69,33 H 4,42 N 17,08

35

##### c. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamidhydrochlorid

1,65 g (0,005 Mol) N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-benzamid werden bei 0°C in 100 ml einer mit Salzsäure gesättigten ethanolschen Lösung gelöst und über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt, mit absolutem Ethanol aufgerührt und das Lösungsmittel wieder abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Ethanol gelöst und mit 4,8 g (0,05 Mol) Ammoniumcarbonat bei Raumtemperatur versetzt. Man rührt 20 Stunden, destilliert das Solvens ab und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 10 : 1). Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgerührt und abfiltriert.

40

Ausbeute: 0,75 g (39,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 278°C

$C_{19}H_{17}N_5O_2$  (347,37)

Massenspektrum:  $M^+ = 347$

50

#### Beispiel 2

##### N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

##### a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid

55

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Cyclopentancarbonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 2,85 g (88,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: 164°C

60

$C_{18}H_{18}N_4O_2$  (322,36)

Berechnet: C 67,07 H 5,63 N 17,38

Gefunden: C 66,81 H 5,53 N 17,37

##### b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,15 g (61,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: 212°C  
 $C_{18}H_{21}N_5O_2$  (339,40)  
 Massenspektrum:  $M^+ = 339$

## Beispiel 3

5

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid-hydrochlorid-hydrat

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid

10

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Methyl-benzoylchlorid und Pyridin.

Ausbeute: 2,5 g (72,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 152°C

$C_{20}H_{16}N_4O_2$  (344,37)

Berechnet: C 69,76 H 4,68 N 16,27

Gefunden: C 69,90 H 4,72 N 16,20

15

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid-hydrochlorid-hydrat

20

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2-methylbenzamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,7 g (81,8% der Theorie),

Schmelzpunkt: 253°C

$C_{20}H_{19}N_5O_2$  (361,40)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 362$

25

## Beispiel 4

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäureamid-hydrochlorid-hydrat

30

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Phenylelessigsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 0,8 g (23,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: 140°C

$C_{20}H_{16}N_4O_2$  (344,37)

Berechnet: C 69,76 H 4,68 N 16,27 Gefunden: C 69,90 H 4,72 N 16,11

40

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäureamid-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-phenylelessigsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,4 g (53,3% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 141°C

$C_{20}H_{19}N_5O_2$  (361,40)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 362$

45

## Beispiel 5

50

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid-hydrochlorid

a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid

55

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Cyclohexancarbonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 3 g (89% der Theorie),

Schmelzpunkt: 175°C

60

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,75 g (32,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 209°C

$C_{19}H_{23}N_5O_2$  (353,42)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 354$

65

## Beispiel 6

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenyllessigsäureamid-hydrochlorid

5 a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenyllessigsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Diphenyllessigsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 2,2 g (52,4% der Theorie),

10 Schmelzpunkt: 198°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenyllessigsäureamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-diphenyllessigsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

15 Ausbeute: 1,4 g (61,8% der Theorie),

Schmelzpunkt: 258°C

$C_{26}H_{23}N_5O_2$  (437,50)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 438$

20

## Beispiel 7

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäureamid-hydrochlorid

25 a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 3-Phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 1,2 g (29,2% der Theorie),

30 Schmelzpunkt: 160–162°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-phenyl-5-methyl-isoxazol-4-carbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclohexylamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

35 Ausbeute: 0,6 g (44,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 204°C

$C_{23}H_{20}N_6O_3$  (428,45)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 429$

40

## Beispiel 8

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid-hydrochlorid

45 a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2,6-Dimethoxybenzoylchlorid und Pyridin.

Ausbeute: 0,7 g (17,9% der Theorie),

50 Schmelzpunkt: ab 194°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-2,6-dimethoxybenzamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

55 Ausbeute: 1,05 g (78,8% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 265°C (Zersetzung)

$C_{21}H_{21}N_5O_4$  (407,43)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 408$

60

## Beispiel 9

N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methylbutancarbonsäureamid-hydrochlorid

65 a. N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methylbutancarbonsäureamid

Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 3-Methyl-butancarbonsäurechlorid und Pyridin.

Ausbeute: 1,4 g (45% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 140°C

b. N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methyl-butancarbonsäureamid

5

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-3-methyl-butancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,4 g (93,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 231°C

$C_{17}H_{21}N_5O_2$  (327,38)

10

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 328$

Beispiel 10

N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

15

a. N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

20

Eine Lösung von 0,45 g (0,004 Mol) Kalium-tert.-butylat in 20 ml Dimethylformamid wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur mit 1 g (0,00031 Mol) N-[4-(4-Cyano-phenoxy)-6-methylpyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid versetzt und eine halbe Stunde gerührt. Anschließend werden 0,47 ml (0,004 Mol) Jodessigsäureethylester zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan und 1 N Salzsäure extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2 : 1).

25

Ausbeute: 0,8 g (63,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: 112°C

$C_{22}H_{24}N_4O_4$  (408,45)

Berechnet: C 64,69 H 5,92 N 13,72

30

Gefunden: C 64,90 H 5,81 N 13,46

b. N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 1c aus N-Ethoxycarbonylmethyl-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,57 g (56% der Theorie),

Schmelzpunkt: 148°C

$C_{22}H_{27}N_5O_4$  (425,49)

40

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 426$

Beispiel 11

1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

45

a. 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Ein Gemisch von 2,3 g (0,01 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 50 ml wasserfreies Dioxan und 2,3 g (0,015 Mol) 2-Chlorphenylisocyanat wird drei Stunden in der Mikrowelle bei 170°C gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung abgekühlt ist, werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Diethylether und Essigsäureethylester gewaschen.

50

Ausbeute: 1,35 g (35,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: 232°C

55

a. 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(2-Chlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Ausbeute: 0,3 g (20,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: 252–254°C

60

$C_{19}H_{17}ClN_6O_2$  (396,83)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 397/399$

65

## Beispiel 12

1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

5 a. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Cyclohexylisocyanat und Dioxan.

Ausbeute: 2,9 g (82,5% der Theorie),

10 Schmelzpunkt: 206°C

b. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyanophenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

15 Ausbeute: 1,5 g (44,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: 255°C (Zersetzung)

$C_{19}H_{24}N_6O_2$  (668,44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 369$

20

## Beispiel 13

1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

25 a. 1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-Methoxyphenylisocyanat und Dioxan.

Ausbeute: 2,3 g (79,7% der Theorie),

30 Schmelzpunkt: 215°C

b. 1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(2-Methoxyphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, 35 ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (31,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 243°C (Zersetzung)

$C_{20}H_{24}N_6O_3$  (392,42)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 393$

40

## Beispiel 14

1-Isopropyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

45 a. 1-Isopropyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Zu einer Suspension von 1,8 g (0,008 Mol) 2-Amino-4-(4-cyanophenoxy)-6-methyl-pyrimidin-4-ylamin in 100 ml Toluol werden 0,96 g (0,022 Mol) 55%iges Natriumhydrid gegeben und zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird 1 ml (0,01 Mol) Isopropylisocyanat in 20 ml Toluol zutropft. Nach Abklingen der Reaktion wird eine 50 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Es wird 10%ige Zitronensäurelösung zugesetzt und der Niederschlag abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen und säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan/Aceton = 10 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 1,55 g (62% der Theorie),

Schmelzpunkt: 224°C

55 b. 1-Isopropyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Isopropyl-3-[4-(4-cyanophenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,7 g (92,5% der Theorie),

60 Schmelzpunkt: schäumt ab 212°C

$C_{16}H_{20}N_6O_2$  (328,37)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 329$

65

# DE 198 51 421 A 1

## Beispiel 15

1-Ethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-Ethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff 5

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, Ethylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 1,7 g (71,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: 242°C 10

b. 1-Ethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Ethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,6 g (68% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C

$C_{15}H_{18}N_6O_2$  (314,34)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 315$

15

20

## Beispiel 16

1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

a. 1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff 25

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 2, 6-Dichlorphenylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 0,25 g (23% der Theorie),

Schmelzpunkt: 197–200°C

30

b. 1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(2,6-Dichlorphenyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,13 g (50% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 108°C

$C_{19}H_{16}Cl_2N_6O_2$  (431, 28)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 431/433/435$

35

40

## Beispiel 17

1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-tetrahydrat

a. 1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff 45

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, (R)-1-Phenylethylisocyanat und Dioxan.

Ausbeute: 0,6 g (52% der Theorie),

Schmelzpunkt: 154–155°C

50

b. 1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methylpyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-tetrahydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[(R)-1-Phenylethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,2 g (32% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 146°C

$C_{21}H_{22}N_6O_2$  (390,44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 391$

55

60

## Beispiel 18

1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 2-Methylpropylisocyanat 65

Eine Lösung von 9 g (0,082 Mol) 2-Methylpropylaminhydrochlorid in 200 ml Dichlormethan und 26,6 ml Pyridin wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C mit 58,4 ml (0,11 Mol) einer 20%igen Phosgenlösung in Toluol versetzt. Man

rührt zwei Stunden bei 0°C und extrahiert anschließend mit 0,5 N Salzsäure und Wasser. Die wäßrigen Phasen werden mit Dichlormethan reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt, filtriert und das Filtrat eingengt.  
Ausbeute: 1,2 g (14,8% der Theorie),

5

b. 1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 2-Methylpropylisocyanat und Toluol.

10 Ausbeute: 0,46 g (14,2% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 209°C

c. 1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

15 Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(2-Methylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,35 g (82,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: ab 258°C (Zersetzung)  
 $C_{17}H_{22}N_6O_2$  (342,40)

20 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 343$

Beispiel 19

1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

25

a. 1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

10 g (0,07 Mol) 1-Methylcyclohexancarbonsäure werden mit 50 ml Thionylchlorid versetzt und drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird abdestilliert, der ölige Rückstand in Toluol aufgenommen und  
30 eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und mit 19,2 g (0,2 Mol) Ammoniumcarbonat versetzt. Anschließend wird zwölf Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die anorganischen Salze abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,8 g (15,6% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 67°C

35

b. 1-Methylcyclohexylisocyanat

Ein Gemisch von 4 g (0,031 Mol) 1-Methylcyclohexylamid in 80 ml Dichlormethan und 16,1 g (0,403 Mol) Natriumhydroxid in 25 ml Wasser wird nach Zugabe von 0,53 g (0,0016 Mol) Tetran-butylammoniumhydrogensulfat unter kräftigem Rühren bei 5°C tropfenweise mit 3,2 ml (0,062 Mol) Brom versetzt. Man rührt eine Stunde unter Eiskühlung,  
40 trennt die organische Phase ab und extrahiert diese mit Eiswasser. Die organische Phase wird getrocknet und das Solvens entfernt. Ausbeute: 3,6 g (83,5% der Theorie),

c. 1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

45

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 1-Methylcyclohexylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 1,2 g (41% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 222–224°C

50

d. 1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

55 Ausbeute: 0,95 g (72,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: ab 247°C (Zersetzung)  
 $C_{20}H_{26}N_6O_2$  (382,46)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 383$

60

Beispiel 20

1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

65

a. 1,1-Dimethylpropylisocyanat

10,5 g (0,085 Mol) 1,1-Dimethylpropylaminhydrochlorid werden in 200 ml Dichlormethan und 28 ml (0,35 Mol) Pyridin gelöst und unter Stickstoff bei 0°C mit 60 ml (0,113 Mol) einer 20%igen Phosgenlösung in Toluol versetzt. Man rührt zwei Stunden bei 0°C, wäscht die wäßrige Phase mit eiskalter 1 N Salzsäure und reextrahiert die wäßrige Phase mit



# DE 198 51 421 A 1

Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird destilliert.

Ausbeute: 33 g einer Lösung von 1,1-Dimethylpropylisocyanat in Toluol.

Siedepunkt: 25–28°C bei 15 mbar

## b. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 1, 1-Dimethylpropylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 2,35 g (84% der Theorie),

Schmelzpunkt: 203°C

$C_{18}H_{21}N_5O_2$  (339,39)

Berechnet: C 63,70 H 6,24 N 20,63

Gefunden: C 63,62 H 6,26 N 20,63

## c. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. Ausbeute: 0,95 g (63,3% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 223°C

$C_{18}H_{24}N_6O_2$  (356,43)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 357$

## Beispiel 21

### 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

#### a. 1-Ethylpropylisocyanat

Hergestellt analog Beispiel 20a aus 1,1-Dimethylpropylaminhydrochlorid, Phosgen und Pyridin.

Ausbeute: 93,5 g einer Lösung von 1-Ethylpropylisocyanat in Toluol.

Siedepunkt: 28–32°C bei 15 mbar

## b. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Natriumhydrid, 1-Ethylpropylisocyanat und Toluol.

Ausbeute: 2,8 g (71,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: 168°C

$C_{18}H_{21}N_5O_2$  (339,39)

Berechnet: C 63,70 H 6,24 N 20,63

Gefunden: C 63,69 H 6,31 N 20,22

## c. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,35 g (68,7% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 225°C

$C_{18}H_{24}N_6O_2$  (356,43)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 357$

## Beispiel 22

### 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

#### a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 1,8 g (0,008 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-4-ylamin und 1,4 ml (0,01 Mol) 2-(R, S)-Isocyanato-propionsäureethylester in 50 ml Dimethylformamid wird fünf Stunden bei 120°C gerührt. Anschließend wird das Dimethylformamid abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 2 g (67,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 148°C

## b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,55 g (65,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 215°C  
 $C_{18}H_{22}N_6O_4$  (386,41)  
 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 387$

5 Beispiel 23

1-[1-(R,S)-Carboxy-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

10 a. 1-[1-(R,S)-Carboxy-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

Zu einer Lösung von 0,5 g (0,001 Mol) 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat in 20 ml Dioxan werden 4 ml 1 N Natronlauge zugegeben. Die Lösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 4 ml 1 N Salzsäure zugetropft und die Lösung eingengt.

15 Ausbeute: 0,29 g (62,1% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 200–210°C  
 $C_{16}H_{18}N_6O_4$  (358,35)  
 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 359$

20 Beispiel 24

1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

25 a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R,S)-Isocyanato-3-methylbuttersäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,4 g (44% der Theorie),  
 30 Schmelzpunkt: 167°C

b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

35 Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,1 g (71,1% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: schäumt ab 205°C  
 $C_{20}H_{26}N_6O_4$  (414,46)  
 40 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 415$

Beispiel 25

45 1-[1-(R,S)-Carboxy-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

a. 1-[1-(R,S)-Carboxyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-dihydrat

50 Hergestellt analog Beispiel 23a aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat, Natronlauge und Dioxan.

Ausbeute: 0,2 g (45% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: ab 170°C  
 $C_{18}H_{22}N_6O_4$  (386,41)  
 55 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 387$

Beispiel 26

60 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 14a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R,S)-Isocyanato-3-phenylpropionsäureethylester, Natriumhydrid und Dimethylformamid.

65 Ausbeute: 0,4 g (30% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 137–140°C

- b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-amidinophenoxy)-6-methyl-pyridin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-ethyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,22 g (52,4% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 125°C

$C_{24}H_{26}N_6O_4$  (462,51)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 463$

#### Beispiel 27

- 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

- a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Eine Lösung von 1,13 g (0,005 Mol) 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-4-yl-amin und 1 g (0,0052 Mol) 2-(R,S)-Isocyanato-4-methyl-pentansäureethylester in 25 ml Dimethylformamid wird in der Stahlbombe drei Stunden auf 180°C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 0,45 g (21,8% der Theorie),

Schmelzpunkt: Harz

- b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-3-methyl-butyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,3 g (56,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C

$C_{21}H_{28}N_6O_4$  (428,49)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 429$

#### Beispiel 28

- 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

- a. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 18a aus (R)-Valinmethylester, Phosgenlösung, Pyridin und Toluol.

Ausbeute: 8,6 g (91,2% der Theorie),

Siedepunkt: 78–85°C bei 15 mbar

- b. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R)-Isocyanato-3-methyl-buttersäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 6,4 g (66,8% der Theorie),

Schmelzpunkt: 135°C

- c. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,67 g (74,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 215°C

$C_{19}H_{24}N_6O_4$  (400,44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 401$

## Beispiel 29

1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoffhydrochlorid

5

a. 1-[1-(R)-Carboxy-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 10 g (0,026 Mol) 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff und 100 ml 0,5 N Natronlauge in 100 ml Methanol wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Ansäuern mit Zitronensäure wird mit Dichlormethan extrahiert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1 : 1). Das erhaltene Rohprodukt wird einer weiteren Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 20 : 1) unterzogen.  
Ausbeute: 3,6 g (37,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: ab 232°C

15

b. 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Eine Lösung von 1 g (0,0027 Mol) 1-[1-(R)-Carboxy-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff in 30 ml Dimethylformamid und 30 ml Tetrahydrofuran wird nacheinander mit 1 g (0,003 Mol) TBTU, 0,41 g (0,003 Mol) HOBt, 0,38 g (0,003 Mol) Glycinmethylesterhydrochlorid und 3,1 ml (0,013 Mol) Ethyldiisopropylamin versetzt und 15 Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit 2 N Natronlauge und Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 2 N Salzsäure extrahiert. Nach Entfernung des Solvens verbleibt ein Öl.

25 Ausbeute: 0,5 g (40% der Theorie).

c. 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoffhydrochlorid

30 Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,22 g (55,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 90°C

$C_{21}H_{27}N_7O_5$  (457,49)

35 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 458$

## Beispiel 30

1-[1-(R)-Carboxymethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

40

a. 1-[1-(R)-Carboxymethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29a aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Natronlauge und Methanol.

45 Ausbeute: 0,09 g (40,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C

$C_{20}H_{25}N_7O_5$  (443,46)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 444$

## Beispiel 31

1-[1-(R)-Morpholinocarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoffhydrochlorid

50

a. 1-[1-(R)-Carboxy-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

55

Hergestellt analog Beispiel 29b aus TBTU, HOBt, N,N-Diisopropyl-ethylamin, Morpholin, Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 0,9 g (40% der Theorie).

60 b. 1-[1-(R)-Morpholinocarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoffhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Morpholinocarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

65 Ausbeute: 0,15 g (20,3% der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 60°C

$C_{22}H_{29}N_7O_4$  (455,52)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 456$

## Beispiel 32

1-[1-(S)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

5

a. 1-[1-(S)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 2-(S)-Isocyanato-3-methyl-buttersäuremethylester und Dimethylformamid.

10

Ausbeute: 2,4 g (62,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 135°C

b. 1-[1-(S)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

15

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(S)-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (64,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: sintert ab 110°C

20

$C_{19}H_{24}N_6O_4$  (400,44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 401$

## Beispiel 33

25

1-(Pyrrolidinyldimethylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-pentahydrat

a. 1-Ethoxycarbonylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

30

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Isocyanatoessigsäureethylester und Dioxan.

Ausbeute: 2,37 g (75,7% der Theorie),

Schmelzpunkt: 165–170°C

35

b. 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 2% aus 1-Ethoxycarbonylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, 1 N Natronlauge und Ethanol.

Ausbeute: 2 g (68,9% der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 220°C

40

c. 1-(Pyrrolidinyldimethylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Pyrrolidin, TBTU, HOBt, Triethylamin und Dimethylformamid.

45

Ausbeute: 0,2 g (29,4% der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 224°C

d. 1-(Pyrrolidinyldimethylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-pentahydrat

50

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(Pyrrolidinyldimethylcarbamoylmethyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,17 g (53,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 105°C

55

$C_{19}H_{23}N_7O_3$  (397,44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 398$

## Beispiel 34

60

1-Dimethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

a. 1-Dimethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

65

Eine Lösung von 0,8 g (0,0024 Mol) 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff in 40 ml Tetrahydrofuran wird bei -20°C mit 0,4 ml (0,0029 Mol) Triethylamin und anschließend mit 0,25 ml (0,0026 Mol) Chlorameisensäureethylester in 6 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten werden 0,39 g (0,004 Mol) Dimethyla-

minhydrochlorid zugegeben und drei Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird langsam aufgetaut und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser und gesättigter Natriumcarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

- 5 Ausbeute: 0,25 g (29,4% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 180°C

b. 1-Dimethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Dimethylcarbamoyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,19 g (53,7% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 105°C

$C_{17}H_{21}N_7O_3$  (371,40)

- 15 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 372$

#### Beispiel 35

- 20 1-Isopropylmethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

a. 1-Isopropylmethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

- 25 Hergestellt analog Beispiel 34a aus 1-Carboxymethyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Chlorameisensäureethylester, N-Methylisopropylamin und Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 0,11 g (15,7% der Theorie),

Schmelzpunkt: 174–179°C

- 30 b. 1-Isopropylmethylcarbamoylmethyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-trihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Isopropylmethylcarbamoyl-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,08 g (80,2% der Theorie),

- 35  $C_{19}H_{25}N_7O_3$  (399,45)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 400$

#### Beispiel 36

- 40 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

a. 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäureethylester

- 45 Hergestellt analog Beispiel 18a aus 1-Amino-cyclohexancarbonsäureethylester-hydrochlorid, Phosgen, Pyridin und Dichlormethan.

Ausbeute: 22,5 g (81,5% der Theorie),

Siedepunkt: 113–115°C bei 15 mbar

- 50 b. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 2,65 g (62,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: 188°C

- 55 c. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

- 60 Ausbeute: 1,7 g (76,3% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 150°C

$C_{22}H_{28}N_6O_4$  (440,50)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 441$

65

## Beispiel 37

1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat

a. 1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methylpyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat 5

Die Reaktionsmischung aus 0,47 g (0,001 Mol) 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat und 3 ml (0,003 Mol) Lithiumhydroxid in 10 ml Ethanol wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 3 N Salzsäure auf pH 6,9 eingestellt, der Niederschlag abfiltriert und mit Isopropanol und Essigsäureethylester gewaschen.

Ausbeute: 0,35 g (81% der Theorie), 10

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 214°C

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (412,45)Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 413

## Beispiel 38

1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

a. 1-Isocyanato-cyclopentencarbonsäureethylester 20

Hergestellt analog Beispiel 18a aus 1-Amino-cyclopentencarbonsäureethylester-hydrochlorid, Phosgen, Pyridin und Dichlormethan.

Ausbeute: 28,7 g (82% der Theorie),

Siedepunkt: 104–106°C bei 15 mbar 25

b. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclopentencarbonsäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 11,1 g (90,8% der Theorie), 30

Schmelzpunkt: 153–155°C

c. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

35

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1,65 g (73,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 90°C

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (426,47) 40Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 427

## Beispiel 39

1-(1-Carboxycyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat 45

a. 1-(1-Carboxycyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat, Lithiumhydroxid und Ethanol.

Ausbeute: 0,3 g (72% der Theorie), 50

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 237°C

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (398,42)Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 399

## Beispiel 40

1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbonyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

60

a. 1-(1-Carboxy-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Natronlauge und Ethanol. Man erhält ein Gemisch mit 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(ethoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff.

Ausbeute: 4,76 g (83,5% der Theorie), 65

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 184°C

b. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

- Hergestellt analog Beispiel 29b aus dem Gemisch von 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff und 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-ethoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Glycinmethylesterhydrochlorid, TBTU, HOBT, N-Diisopropyl-ethylamin und Dimethylformamid. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Essigsäureethylester = 1 : 2).  
Ausbeute: 2,2 g (43% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 180°C

- 10 c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

- Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.  
15 Ausbeute: 1,8 g (74,3% der Theorie),  
Schmelzpunkt: schäumt ab 170°C  
 $C_{23}H_{29}N_7O_5$  (483,53)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 484$

- 20 Beispiel 41

1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

- 25 a. 1-(1-Carboxymethylcarbamoylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

- Hergestellt analog Beispiel 23a aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat, Natronlauge und Dioxan. Das Rohprodukt wird in einer Mischung aus 10 ml (Dichlormethan/Methanol = 4 : 1) und 0,3 ml 2 N Salzsäure gelöst. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 4 : 1).  
30 Ausbeute: 0,09 g (28% der Theorie),  
Schmelzpunkt: schäumt ab 130°C  
 $C_{22}H_{27}N_7O_5$  (469,50)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 470$

- 35 Beispiel 42

1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

- 40 a. 1-(1-Carboxycyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

- Hergestellt analog Beispiel 29a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Natronlauge und Ethanol.  
Ausbeute: 2,4 g (63% der Theorie),  
45 Schmelzpunkt: Zersetzung ab 214°C

b. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methylpyrimidin-2-yl]harnstoff

- Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, Glycinmethylesterhydrochlorid, TBTU, HOBT, N,N-Diisopropyl-ethylamin und Dimethylformamid.  
Ausbeute: 1,6 g (58,9% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 140°C

- 55 c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid-hydrat

- Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.  
Ausbeute: 1,2 g (74% der Theorie),  
60 Schmelzpunkt: schäumt ab 160°C  
 $C_{22}H_{27}N_7O$  (469,50)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 470$

65



## Beispiel 43

## 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

## a. 2.-Amino-4-(cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin

5

Zu einer Lösung von 13,5 g (0,12 Mol) Kalium-tert.-butylat in 150 ml Dimethylformamid werden nacheinander 13,2 g (0,11 Mol) 4-Aminobenzonitril und 14,8 g (0,1 Mol) 2-Amino-4-chlor-6-methylpyrimidin gegeben. Die Reaktionslösung wird zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt und anschließend das Solvens im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit Eiswasser versetzt, mit Zitronensäure angesäuert und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Wasser, Isopropanol und Essigsäureethylester gewaschen und aus Dioxan/Dimethylformamid umkristallisiert. 10

Ausbeute: 13,3 g (59% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 220°C

## b. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

15

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, Cyclohexylisocyanat und Dioxan.  
Ausbeute: 1,2 g (51,7% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 218°C 20

## c. 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-cyanophenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. 25

Ausbeute: 0,38 g (23% der Theorie),  
C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O (667,45)  
Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 368

## Beispiel 44

30

## 1-Benzyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

## a. 1-Benzyl-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

35

Hergestellt analog Beispiel 11a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin, Benzylisocyanat und Dioxan.  
Ausbeute: 0,32 g (15% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 207°C 40

## b. 1-Benzyl-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

40

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-Benzyl-3-[4-(4-cyanophenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. 45

Ausbeute: 0,12 g (44,1% der Theorie),  
Schmelzpunkt: ab 261°C (Zersetzung)  
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O (375,43)  
Massenspektrum: (M+H)<sup>+</sup> = 376

## Beispiel 45

50

## 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

## a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyanophenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

55

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R, S)-Isocyanato-3-methylbuttersäureethylester und Dimethylformamid. 60

Ausbeute: 0,96 g (39% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 248°C

## b. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R, S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat. 65

Ausbeute: 0,36 g (67% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 268°C

$C_{20}H_{27}N_7O_3$  (413,48)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 414$

## Beispiel 46

1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

a. 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyanophenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 2-(R)-Isocyanato-3-methylbuttersäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,4 g (18,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 188°C

b. 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-[1-(R)-Methoxycarbonyl-2-methyl-propyl]-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,11 g (20% der Theorie),

Schmelzpunkt: 148°C

$C_{19}H_{25}N_7O_3$  (399,45)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 400$

## Beispiel 47

1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methylpyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

a. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methylpyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 1,1-Dimethylpropylisocyanat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,92 g (34% der Theorie).

b. 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methylpyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1,1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,12 g (13,3% der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 248°C

$C_{18}H_{25}N_7O$  (355,44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 356$

## Beispiel 48

1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid

a. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Ethylpropylisocyanat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,42 g (28,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: 203–204°C

b. 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethylpropyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,28 g (27,4% der Theorie),

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 277°C

$C_{18}H_{25}N_7O$  (355,44)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 356$

## Beispiel 49

1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

5

a. 1-(1-Etoxycarbonyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,8 g (19,2% der Theorie),

10

Schmelzpunkt: 198°C

b. 1-(1-Carboxy-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-harnstoff, 1 N Lithiumhydroxidlösung und Methanol.

15

Ausbeute: 1,6 g (74,5% Theorie).

c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

20

Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-harnstoff, Glycinmethylesterhydrochlorid, TBTU, HOBt, N,N-Diisopropyl-ethylamin und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,1 g (58,3% der Theorie),

25

Schmelzpunkt: 148°C

d. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-hydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,08 g (5,2% der Theorie),

$C_{23}H_{30}N_8O_4$  (482,54)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 483$

35

## Beispiel 50

1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat

40

a. 2-Amino-4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin

Eine Lösung von 1,45 g (0,011 Mol) 4-(N-Methylamino)-benzonitril und 1,45 g (0,01 Mol) 2-Amino-4-chlor-6-methylpyrimidin in 20 ml Wasser, 10 ml Aceton und 0,3 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser suspendiert und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser und Diethylether gewaschen.

45

Ausbeute: 2,2 g (92% der Theorie),

Schmelzpunkt: 215°C

50

b. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclohexancarbonsäureethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 5,45 g (83% der Theorie),

55

Schmelzpunkt: 194°C

$C_{23}H_{28}N_6O_3$  (436,52)

Berechnet: C 63,28 H 6,46 N 19,25

Gefunden: C 63,16 H 6,49 N 19,29

60

c. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochloriddihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-N-methyl-anilino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

65

Ausbeute: 1,4 g (99% der Theorie),

Schmelzpunkt: schäumt ab 223°C

$C_{23}H_{31}N_7O_3$  (453,54)

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 454$

#### Beispiel 51

5 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat

a. 1-(1-Carboxy-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

10 Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, 1 N Lithiumhydroxidlösung und Methanol.  
Ausbeute: 2,9 g (71% der Theorie),  
Schmelzpunkt: schäumt ab 237°C

15 b. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

Hergestellt analog Beispiel 29b aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff Glycinmethylesterhydrochlorid, TBTU, HOBt, N,N-Diisopropyl-ethylamin und Dimethylformamid.  
Ausbeute: 2,8 g (75% der Theorie),  
Schmelzpunkt: ab 130°C

25 c. 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochlorid-dihydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.  
Ausbeute: 1,85 g (64,3% der Theorie),  
Schmelzpunkt: schäumt ab 185°C  
C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (496,57)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 497$

#### Beispiel 52

35 1-(1-Carboxycyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

a. 1-(1-Carboxymethylcarbamoylcyclohexyl)-3-[4-(4-amidinophenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

40 Hergestellt analog Beispiel 37a aus 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-trihydrochloriddihydrat, 1 N Lithiumhydroxidlösung und Dioxan.  
Ausbeute: 0,22 g (28,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Zersetzung ab 233°C  
C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (482,54)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 483$

#### Beispiel 53

50 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

a. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

55 Hergestellt analog Beispiel 22a aus 2-Amino-4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin, 1-Isocyanato-cyclopentancarbonsäureethylester und Dimethylformamid.  
Ausbeute: 13,8 g (81,6% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 204°C

60 b. 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 1-(1-Ethoxycarbonylcyclopentyl)-3-[4-(4-cyano-phenyl-N-methyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.  
Ausbeute: 2 g (94,3% der Theorie),  
Schmelzpunkt: schäumt ab 228°C  
C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (439,52)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 440$

## 4-[2-(Cyclohexylmethylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

## a. 6-Methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1-H-pyrimidin-4-on

5

Eine Lösung von 23 g (1 Mol) Natrium in einem Liter absolutem Ethanol wird bei Raumtemperatur mit 128 ml (1 Mol) Acetessigester und 76,8 g (1 Mol) Thioharnstoff versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Ethanol abdestilliert, der Rückstand mit 500 ml Eiswasser versetzt und mit 100 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser, Isopropanol und Diethylether gewaschen und getrocknet.  
Ausbeute: 121 g (85% der Theorie),  
Schmelzpunkt: >300°C

## b. 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin

15

Zu einer Lösung von 11,5 g (0,1 Mol) Kalium-tert.-butylat in 100 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 14,2 g (0,1 Mol) 6-Methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1-H-pyrimidin-4-on gegeben. Nach 30 Minuten werden 6,6 ml (0,105 Mol) Methyljodid zugetropft und die Lösung 15 Stunden gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser verdünnt und mit 10%iger Zitronensäurelösung angesäuert. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.  
Ausbeute: 12,2 g (78,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 227°C  
 $C_6H_8N_2OS$  (156,22)  
Berechnet: C 46,13 H 5,20 N 17,94 O 10,24 S 20,53  
Gefunden: C 46,20 H 5,14 N 17,90 O 10,41 S 20,35

25

## c. 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylmethylamino-pyrimidin

Das Gemisch von 7,8 g (0,05 Mol) 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 7,3 ml (0,055 Mol) Cyclohexylmethylamin wird zwei Stunden unter Stickstoff bei 150°C gerührt. Nach Beendigung der Entwicklung von Methylmercaptan wird der klare harzige Rückstand mit Essigsäureethylester verrieben. Die dabei erhaltenen farblosen Kristalle werden abfiltriert und mit Essigsäureethylester und Diethylether gewaschen.  
Ausbeute: 8 g (72,4% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 140°C

35

## d. 2-Cyclohexylmethylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Das Gemisch von 5,5 g (0,025 Mol) 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylmethyl-amino-pyrimidin, 20 ml Phosphoroxychlorid und 3 ml Triethylamin wird drei Stunden bei 80°C gerührt. Die klare Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Dichlormethan = 1 : 3). Das erhaltene Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert.  
Ausbeute: 4,1 g (68,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 88°C  
 $C_{12}H_{18}ClN_3$  (239,75)  
Berechnet: C 60,12 H 7,57 N 17,53 O  
Gefunden: C 60,19 H 7,59 N 17,35 O 9,17

45

## e. 4-[2-(Cyclohexylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril

50

Zu einer Lösung von 3 g (0,0265 Mol) Kalium-tert.-butylat in 40 ml Dimethylformamid werden 3,15 g (0,0265 Mol) 4-Hydroxybenzonitril und 5,5 g (0,024 Mol) 2-Cyclohexylmethylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin gegeben. Die klare Lösung wird zwei Stunden im Mikrowellenofen auf 160°C erhitzt und nach dem Abkühlen mit Eiswasser verdünnt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 3 : 1).  
Ausbeute: 5,7 g (73,8% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 146°C

55

## f. 4-[2-(Cyclohexylmethyl-amino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

60

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(Cyclohexylmethylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.  
Ausbeute: 1,2 g (57,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 217°C  
 $C_{19}H_{25}N_5O$  (339,44)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 340$

65

## Beispiel 55

## 4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamidinhydrochlorid-hydrat

## 5 a. 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylamino-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und Cyclohexylamin.  
 Ausbeute: 5,2 g (93,4% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 102°C

## 10 b. 2-Cyclohexylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-cyclohexylamino-pyrimidin, Phosphoroxchlorid und Triethylamin.  
 15 Ausbeute: 4,7 g (86,3% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: Harz

## c. 4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril

20 Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-Cyclohexylamino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.-butylat und Dimethylformamid.  
 Ausbeute: 0,9 g (33% der Theorie).

## 25 d. 4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-(2-Cyclohexylamino-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril, ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.  
 Ausbeute: 0,25 g (26,3% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 198°C  
 30  $C_{18}H_{23}N_5O$  (325,41)  
 Massenspektrum:  $M^+ = 325$

## Beispiel 56

## 35 4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-dihydrochlorid-hydrat

## a. 4-Hydroxy-6-methyl-2-(2,3-dimethyl-cyclohexylamino)-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 2,3-Dimethyl-cyclohexylamin bei 180°C.  
 40 Ausbeute: 5,4 g (99% der Theorie).

## b. 2-(2,3-Dimethylcyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

45 Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-(2,3-dimethyl-cyclohexylamino)-pyrimidin, Phosphoroxchlorid und Triethylamin.  
 Ausbeute: 4 g (74% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: Harz

## 50 c. 4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.-butylat und Dimethylformamid.  
 Ausbeute: 1,7 g (64% der Theorie),  
 55 Schmelzpunkt: 112–117°C

## d. 4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-dihydrochlorid-hydrat

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(2,3-Dimethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril,  
 60 ethanolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.  
 Ausbeute: 0,65 g (50% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: ab 170°C  
 $C_{20}H_{27}N_5O$  (353,47)  
 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 354$   
 65

## Beispiel 57

## 4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid

## a. 4-Hydroxy-6-methyl-2-(4-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin 5

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 4-Methyl-cyclohexylamin bei 180°C.

Ausbeute: 3,4 g (68,6% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 95–96°C 10

## b. 2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methylpyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-(4-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin, Phosphorox-  
ychlorid und Triethylamin. 15

Ausbeute: 1,9 g (52% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Harz

## c. 4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril 20

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzoni-  
tril, Kalium-tert.-butylat und Dimethylformamid.

Ausbeute: 1,7 g (66,1% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 130–136°C 25

## d. 4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(4-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, etha-  
nolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 0,6 g (47,6% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 225–230°C 30  
 $C_{19}H_{25}N_5O$  (339,44)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 340$

## Beispiel 58 35

## 4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hydrat

## a. 4-Hydroxy-6-methyl-2-(3-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin 40

Hergestellt analog Beispiel 54c aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin und 3-Methyl-cyclohexylamin bei 180°C.

Ausbeute: 5,5 g (97% der Theorie),  
Schmelzpunkt: ab 60°C 45

## b. 2-(3-Methylcyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Hergestellt analog Beispiel 54d aus 4-Hydroxy-6-methyl-2-(3-methyl-cyclohexylamino)-pyrimidin, Phosphorox-  
ychlorid und Triethylamin.

Ausbeute: 4,1 g (70,7% der Theorie),  
Schmelzpunkt: Harz 50

## c. 4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzoni-  
tril, Kalium-tert.-butylat und Dimethylformamid. 55

Ausbeute: 3 g (62,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: ab 106°C

## d. 4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hydrat 60

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(3-Methyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, etha-  
nolischer Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

Ausbeute: 1 g (62,5% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 223–225°C 65  
 $C_{19}H_{25}N_5O$  (339,44)  
Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 340$

## Beispiel 59

## 4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid

## 5 a. 2-Methylsulfanyl-4-chlor-6-methyl-pyrimidin

Eine Lösung von 3,12 g (0,02 Mol) 4-Hydroxy-6-methyl-2-methylsulfanyl-pyrimidin, 30 ml Phosphoroxychlorid und 3 ml Triethylamin wird 1,5 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird das Phosphoroxychlorid abdestilliert und der Rückstand auf Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wird mit Ammoniak neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und über Aktivkohle filtriert.

10 Ausbeute: 3,2 g (91,6% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: ab 60°C  
 $C_6H_7ClN_2S$  (174,68)  
 Berechnet: C 41,26 H 4,04 N 16,04 S 18,36 Cl 20,30  
 15 Gefunden: C 41,23 H 4,04 N 15,81 S 18,21 Cl 20,22

## b. 4-(2-Methylsulfanyl-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 54e aus 2-Methylsulfanyl-4-chlor-6-methyl-pyrimidin, 4-Hydroxybenzonitril, Kalium-tert.-butylat und Dimethylformamid.

20 Ausbeute: 3,65 g (83,5% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 125°C

## c. 4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril

25 Zu einer Lösung von 0,9 g (0,0035 Mol) 4-(2-Methylsulfanyl-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy)-benzonitril in 50 ml Chloroform werden 6,3 ml (0,01 Mol) 12%ige Natriumhypochloritlösung zugetropft und zwei Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend werden 3 ml Essigsäure zugetropft und eine Stunde bei 0°C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der kristalline Rückstand wird mit 10 ml N-Ethyl-cyclohexylamin eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das überschüssige N-Ethyl-cyclohexylamin wird abdestilliert und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die organische Phase wird mit 10%iger Zitronensäurelösung gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 6 : 1). Das Produkt wird aus Petrolether umkristallisiert.

30 Ausbeute: 0,4 g (34% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 88°C  
 $C_{20}H_{24}N_4O$  (336,4)  
 Berechnet: C 71,40 H 7,19 N 16,65 O 4,76  
 Gefunden: C 71,31 H 7,19 N 16,52 O 4,98

35

## 40 d. 4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[2-(N-Ethyl-cyclohexylamino)-6-methyl-pyrimidin-4-yloxy]-benzonitril, ethanolscher Salzsäure, Ethanol und Ammoniumcarbonat.

45 Ausbeute: 0,3 g (43,2% der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 245°C  
 $C_{20}H_{27}N_5O$  (353,47)  
 Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 354$

## Beispiel 60

50 Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

## Zusammensetzung

55 Wirkstoff 75,0mg  
 Mannitol 50,0mg  
 Wasser für Injektionszwecke ad 10,0ml

## Herstellung

60 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

65



# DE 198 51 421 A 1

## Beispiel 61

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung		5
Wirkstoff	35,0 mg	
Mannitol	100,0 mg	
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 ml	10

## Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.  
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke. 15

## Beispiel 62

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung		20
(1) Wirkstoff	50,0 mg	
(2) Milchzucker	98,0 mg	
(3) Maisstärke	50,0 mg	25
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg	
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg	
	<u>215,0 mg</u>	30

## Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerkerbe.  
Durchmesser der Tabletten: 9 mm. 35

## Beispiel 63

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung		40
(1) Wirkstoff	350,0 mg	
(2) Milchzucker	136,0 mg	
(3) Maisstärke	80,0 mg	45
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg	
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg	
	<u>600,0 mg</u>	50

## Herstellung

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerkerbe.  
Durchmesser der Tabletten: 12 mm. 55

## Beispiel 64

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung		60
(1) Wirkstoff	50,0 mg	
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg	
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg	65
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg	
	<u>160,0 mg</u>	

## Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

## Beispiel 65

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

## Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	350 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchezucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>430,0 mg</u>

## Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.  
1 Zäpfchen enthält:

## Beispiel 66

Suppositorium mit 100 mg Wirkstoff

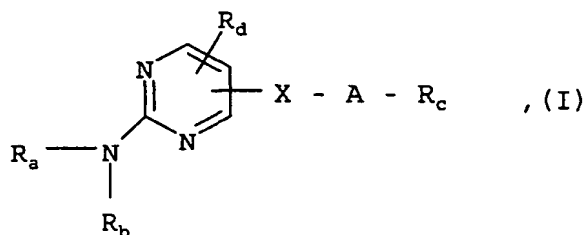
Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M. G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M. G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	<u>2000,0 mg</u>

## Herstellung

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

## Patentansprüche

## 1. Pyrimidine der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe,

R<sub>b</sub> eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>4-7</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkylgruppen durch 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen, durch eine Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonylgruppe und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können,

eine durch eine C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkanoylgruppe, eine durch eine Phenyl-, Thienyl-, Oxazol-, Thiazol-, Imidazol-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Gruppen jeweils durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte

Phenylgruppe durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-6</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl- oder C<sub>5-7</sub>-Cycloalkylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylteile durch R<sub>2</sub> substituiert sind und zusätzlich die vorstehend erwähnten Alkyl- und Cycloalkylteile durch 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in denen

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-aminocarbonyl-, N-(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

R<sub>c</sub> eine Cyano-, Amino-, (2-Amino-1H-imidazol-4-yl)- oder eine R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-Gruppe, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe oder einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt, R<sub>d</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylengruppe oder eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Oxazolylen-, Thiazolylen-, Imidazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylenengruppe und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylen- oder -NH-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, in der R<sub>a</sub> bis R<sub>d</sub>, und A wie im Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeutet, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

3. Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, in der

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, R<sub>b</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, eine Cyclohexyl-, Methylcyclohexyl- oder Dimethylcyclohexylgruppe, eine durch eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe substituierte Carbonylgruppe, eine durch 1 oder 2 Phenylgruppen substituierte Acetylgruppe, eine durch eine Phenyl- oder Oxazolgruppe substituierte Carbonylgruppe, wobei die vorstehend erwähnte heteroaromatische Gruppe durch Methyl- oder Phenylgruppen und die vorstehend erwähnte Phenylgruppe durch C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-5</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl- oder Methylcyclohexylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch R<sub>2</sub> substituiert sind, oder eine Phenylaminocarbonylgruppe, die im Phenylteil durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten jeweils gleich oder verschieden sein können, in denen

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

R<sub>c</sub> eine Cyano- oder eine R<sub>1</sub>NH-C(=NH)-Gruppe, in der R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellt, R<sub>d</sub> eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

A eine eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, in der

R<sub>a</sub> ein Wasserstoffatom, R<sub>b</sub> eine C<sub>1-5</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Cyclopentylaminocarbonyl-, Cyclohexylaminocarbonyl- oder Methylcyclohexylaminocarbonylgruppe, in denen jeweils die Alkyl- und Cycloalkylteile durch R<sub>2</sub> substituiert sind, in denen

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-, N-(Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, C<sub>4-6</sub>-Cycloalkyleniminocarbonyl-, Morpholinocarbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe darstellt, wobei zusätzlich in den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxy- oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

$R_c$  eine Cyano- oder eine  $R_1NH-C(=NH)$ -Gruppe, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe darstellt,

$R_d$  eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe,

5 A eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-,  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe substituierte Phenylengruppe und

X ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte -NH-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Folgende Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1:

10 (a) N-[4-(4-Amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]-cyclopentancarbonsäureamid,

(b) 1-Cyclohexyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

(c) 1-(1, 1-Dimethylpropyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

d) 1-[1-(R,S)-Ethoxycarbonyl-2-methyl-propyl-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff,

15 (e) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclopentyl)-3-[4-(4-amidino-phenoxy)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff und

(f) 1-(1-Methoxycarbonylmethylcarbamoyl-cyclohexyl)-3-[4-(4-amidino-phenylamino)-6-methyl-pyrimidin-2-yl]harnstoff

sowie deren Stereoisomere und deren Salze.

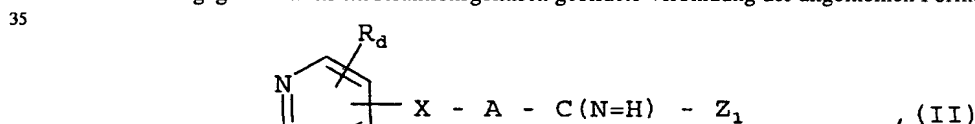
6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in denen  $R_b$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen  $R_b$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen  $R_b$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in denen  $R_b$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

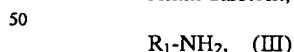
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß  
a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_c$  eine  $R_1NH-C(=NH)$ -Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



45 in der

A, X,  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

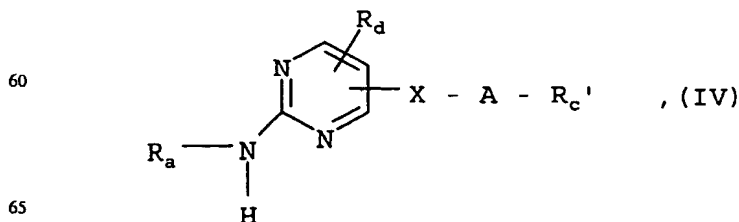
$Z_1$  eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkoxy- oder Alkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, oder dessen Salzen umgesetzt wird oder

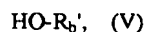
55 b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_b$  eine der für  $R_b$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, X und  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

$R_c'$  eine Cyanogruppe oder eine der für  $R_c$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



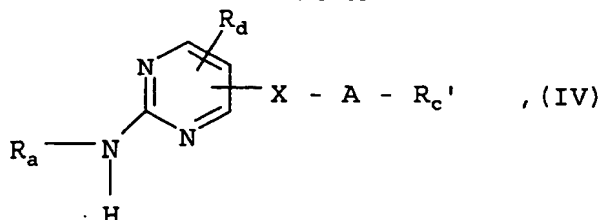
5

in der

$R_b'$  eine der für  $R_b$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylgruppen darstellt, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und von einer so erhaltenen Verbindung erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_b$  eine der für  $R_b$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Aminocarbonylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

10



15

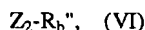
in der

$A$ ,  $X$  und  $R_a$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

$R_c'$  eine Cyanogruppe oder eine der für  $R_c$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Amidinogruppen, die durch einen Schutzrest geschützt sind, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

25



in der

$R_b''$  eine der für  $R_b$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Aminocarbonylgruppen und

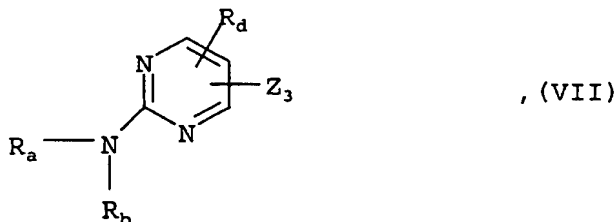
$Z_2$  eine Austrittsgruppe oder

$Z_2$  zusammen mit einem Wasserstoffatom der benachbarten  $-CONH-$ Gruppe eine weitere Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung bedeuten, umgesetzt und von einer so erhaltenen Verbindung erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

30

d. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $X$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $-NH-$ Gruppe und  $R_c$  eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

35



40

45

in der

$R_a$ ,  $R_b$  und  $R_d$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

$Z_3$  eine Austrittsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

50



in der

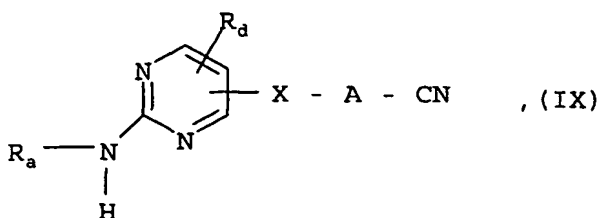
$A$  wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist und

$X'$  ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte  $-NH-$ Gruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

55

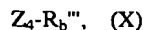
e. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_b$  einen der für  $R_b$  in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und  $R_c$  eine Cyanogruppe bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

60



65

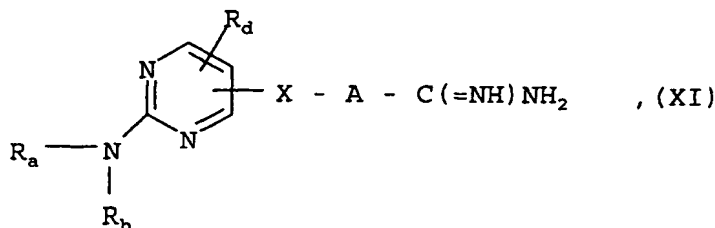
in der  
A, X, R<sub>a</sub> und R<sub>d</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



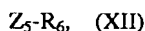
in der  
R<sub>b'''</sub> einen der für R<sub>b</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl- und Cycloalkylreste darstellt und

Z<sub>4</sub> eine Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

f. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>1</sub> einen der bei der Definition des Restes R<sub>1</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
A, X, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> und R<sub>d</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

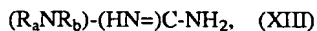


in der

R<sub>6</sub> einer der bei der Definition des Restes R<sub>1</sub> in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Acylreste oder in vivo abspaltbaren Reste und

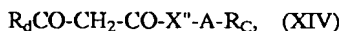
Z<sub>5</sub> eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

g. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>d</sub> in 4-Stellung steht und X eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe darstellt, ein Guanidin der allgemeinen Formel



in der

R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, mit einem 1,3-Diketon der allgemeinen Formel



in der

A, R<sub>c</sub> und R<sub>d</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind und

X'' eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Methylengruppe bedeutet, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine der in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppen enthält, übergeführt wird oder

von einer so erhaltenen Verbindung ein während den vorstehend erwähnten Umsetzungen gegebenenfalls verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze, übergeführt wird.